

VERÄNDERUNGEN DES SCHEIDEN-pH DER
WEISSEN RATTE IM VERLAUF DES
GENITALCYKLUS UND NACH GABE
VON OVULATIONSCHEMMERN

Gerlinde Schaumann-Gölles

1975

Aus der Universitäts-Frauenklinik Marburg an der Lahn
(Direktor: Professor Dr. Buchholz)

VERÄNDERUNGEN DES SCHEIDEN-pH DER WEISSEN RATTE
IM VERLAUF DES GENITALCYKLUS UND NACH GABE
VON OVULATIONSCHEMMERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg



vorgelegt von
Gerlinde Schaumann-Gölles geb. Gölles
aus Graz

Frankfurt 1974

Dekan: Professor Dr. H. Oepen

Referent: Professor Dr. A. Huch

Korreferent: Professor Dr. A. Uhlarik

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Februar 1975



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	5
1.1. Hormonelle Steuerung des Sexualcyklus	5
1.2. Einführung in die Thematik	11
2. Methodik	15
2.1. Versuchsobjekte (Art, Haltung, Cyklus)	15
2.2. Meßtechnik (Eichung, Versuchsaufbau)	17
2.3. Bestimmung der Cyklusphase	19
3. Ergebnisse	21
3.1. bei normalem Cyklus	21
3.2. nach Behandlung mit Lynestrenol	24
3.3. Statistische Auswertung	25
4. Diskussion	27
4.1. Vergleichsergebnisse aus der Literatur	27
4.2. Frage der Übertragbarkeit von Tier auf Mensch	29
4.3. Stoffwechsel der Rattenvagina	30
4.4. Puffervermögen d. Vaginalsekretes	31
4.5. Länge des Cyklus und der einzelnen Phasen	33
4.6. Oestrogen- und Gestagenwirkungen bei der Ratte und beim Menschen	34
4.7. Verschiebung des pH intra vaginam	37
4.8. pH und bakterielle Besiedlung der Vagina	38
4.9. pH und Certatio	39
5. Zusammenfassung	41
6. Anhang	42
7. Literaturnachweis	52

1. Einleitung

1.1. Hormonelle Steuerung des Sexualcyklus

Die cyklischen Vorgänge im tierischen und menschlichen Organismus werden bestimmt und ermöglicht durch hormonale Steuerung. Der vielleicht eindrucksvollste und in diesem Zusammenhang interessierende Kreislauf ist der Sexualcyklus. Dabei findet sich in der Säugetierreihe eine Vielzahl von Variationsmöglichkeiten im zeitlichen Ablauf des Fortpflanzungsgeschehens.

So findet die sog. Brunst entweder über das ganze Jahr verteilt oder nur in einer bestimmten Jahreszeit statt (Hirsch im Herbst, viele Nager im Frühjahr, Pferde im Sommer), wobei interessant ist, daß Tiere, deren Brunst normalerweise im Frühjahr liegt, die Brunstperiode vorverlegen, wenn sie im Winter entsprechend längerer Belichtung ausgesetzt wurden. Brunst und Paarung fallen zeitlich mit der Ovulation zusammen. Die bei manchen Säugern auftretende Genitalblutung ist eine Brunstblutung, d.h. Ovulationsblutung, die durch Oestrogene bedingt ist. Tiere mit jährlich nur einmaliger Brunst nennt man "monoestrisch", während Tiere mit sich öfter wiederholender Ovulation wie die Maus, Ratte, Kaninchen "polyoestrisch" sind (59).

Beim Primaten und beim Menschen findet sich kein solcher Oestruscyklus, d.h. Paarung ist jederzeit möglich. Der Genitalcyklus beim Menschen ist gekennzeichnet durch die periodische monatliche Ovulation und die Menstruationsblutung, die eine Folge des Absinkens des Progesteron- und Oestrogenspiegels ist.

Das Verständnis all dieser Vorgänge ist in den letzten Jahren durch verbesserte laborchemische Bestimmungsverfahren wesentlich erweitert worden. Wie viele andere biologische Abläufe wird auch der Sexualcyklus durch mehrere Regelkreise

bestimmt; die Kontrollfunktion liegt im Hypothalamus, im Hypophysenvorderlappen und im Ovar. Im Hypothalamus liegt das schon vor Jahrzehnten geforderte Sexualzentrum. Heute unterscheidet man beim weiblichen Organismus ein tonisches und ein zyklisches Sexualzentrum (41).

Vom Hypothalamus aus werden FSH- und LH-releasing hormons (FSH-RH, LH-RH) über das hypophysäre Pfortadersystem zum Hypophysenvorderlappen abgegeben (27). Dort wird nun durch FSH-RH und LH-RH die Freisetzung der Gonadotropine FSH und LH gefördert. Markee et al. (37) haben festgestellt, daß vom Hypothalamus weiblicher Ratten zeitlich rasch aufeinanderfolgend cholinergische und adrenergische Impulse abgegeben werden, um die für die Auslösung der Ovulation erforderliche verstärkte Gonadotropinausschüttung anzuregen. Die Wirksamkeit eines dritten gonadotropen Hormones des LTH wird beim Menschen abgelehnt (41). Experimentelle Untersuchungen beim Nager konnten jedoch nachweisen, daß es bei Ausschaltung des Hemmzentrums für LTH im Hypothalamus, welches einen Prolactinhemmfaktor (PIF) produziert, zur Atrophie der Ovarien und zu Galactorrhoe kommt (63). Konzentrationsbestimmungen der Gonadotropine im Plasma in Korrelation zu den zyklischen Vorgängen ergeben in der Literatur für LH einen recht eindeutigen Verlauf, während für FSH noch z.T. unterschiedliche Ergebnisse vorliegen. Für LH wird übereinstimmend ein deutlicher Gipfel in Zyklusmitte berichtet. In der Follikelphase findet sich eine relativ niedrige Basissekretion, die praeovulatorisch zu dem Gipfel in Zyklusmitte rasch ansteigt. Postovulatorisch - in der Lutealphase - zeigt sich wieder eine Basissekretion in etwa der Höhe der Follikelphase. Für den FSH-Spiegel im Blutplasma läßt sich zusammenfassend sagen: nach einem mehr oder weniger hohen Anstieg zu Zyklusbeginn findet sich praeovulatorisch in der späten Follikelphase ein Konzentrationsminimum, das kurz vor dem LH-Maximum zu finden ist.

Ein zweiter FSH-Gipfel kommt in Zyklusmitte zustande, wobei die Konzentration gelegentlich niedriger liegt als der Gipfel zu Beginn des Zyklus. Auf das in der frühen Lutealphase zu messende erneute FSH-Minimum folgt mit fortschreitender Lutealisierung eine FSH-Konzentrationssteigerung, die dann zu dem follikulären Maximum des nächsten Zyklus überleitet.

Für die niedrigen FSH- und LH-Konzentrationen vor und nach dem Zyklusgipfel wird ein negativer "feed-back"-Mechanismus durch das tonische Sexualzentrum, für die Zyklusgipfel ein positiver "feed-back"-Mechanismus durch das zyklische Sexualzentrum diskutiert (41).

Die zweite Gruppe der Sexualhormone wird in den Gonaden - in den Ovarien - erzeugt und bedingt die Ausbildung und Funktion der akzessorischen Geschlechtsorgane. Zu diesen Hormonen gehören beim weiblichen Organismus die Oestrogene und die Gestagene, wobei in der Biosynthese dieser Steroide die Gestagene eine Schlüsselstellung einnehmen (45). Oestrogene werden bis zur Ovulation in den Theca interna-Zellen des Follikels gebildet; in der Lutealphase übernehmen die Theca lutein-Zellen des Corpus luteum die Oestrogenproduktion.

Die Gestagenssekretion ist in der Follikelphase durch die Granulosazellen des Follikels nur gering, während die Granulosa lutein-Zellen des Corpus luteum in der Lutealphase eine höhere Progesteronkonzentration sezernieren.

Unter den bisher etwa 20 aus dem menschlichen Urin isolierten Oestrogenen sind 3 Oestrogene die wichtigsten: 17-beta-Oestradiol, Oestron und Oestriol. Das Ausscheidungsmaximum liegt kurz vor der Ovulation etwa gleichzeitig mit dem LH-Maximum; danach findet ein steiler Abfall der Oestrogen-

sekretion statt. Im ersten Drittel der Lutealphase kommt es zu einem erneuten Anstieg der Plasmawerte, während die späte Lutealphase und die frühe Follikelphase niedrige Konzentrationen aufweist. In der späten Proliferationsphase wird das praeovulatorische Maximum vorbereitet.

Für Progesteron - das wirksame Gestagen - mißt man eine niedrige Plasmakonzentration in der Follikelphase, leichten Anstieg mit Beginn des LH-Anstieges, Maximum etwa 6 Tage nach dem LH-Maximum - parallel mit dem Lutealmaximum der Oestrogene. In der späten Lutealphase sind ähnlich niedrige Konzentrationen wie in der Follikelphase zu verzeichnen.

Im Sinne der oben erwähnten Regelkreise stimuliert das tonische Sexualzentrum, angesprochen durch Steroidentzug die Gonadotropinsekretion; infolge erhöhter Oestrogenproduktion durch Follikelreifung kommt es zu einem negativen "feed-back"-Mechanismus auf das tonische Sexualzentrum (FSH-Minimum). Die hohe Oestrogenkonzentration führt über einen positiven "feed-back"-Mechanismus zu einer Stimulation des zyklischen Sexualzentrums mit nachfolgender LH-Ausschüttung, damit zu Ovulationsauslösung und vermehrter Gestagenproduktion. Nach Überschreiten einer bestimmten Progesteronkonzentration wirkt Progesteron ebenfalls in positivem "feed-back" auf das zyklische Sexualzentrum, wodurch der LH-Gipfel weiterhin unterhalten wird; der darauf erfolgende erneut erhöhte Progesteronspiegel hat dann in einem negativen "feed-back" hemmende Wirkung auf das zyklische Sexualzentrum (41).

Die Wirkung der Oestrogene am Endometrium zeigt sich in einer zunehmenden Verdickung der Uterusschleimhaut, englumigen und gestreckten Drüenschläuchen mit cylindrischem, mitosereichem Epithel, welches Erscheinungsbild als Proliferationsphase bezeichnet wird. Die Wirkung der Gestagene

auf die Uterusschleimhaut liegt in der sekretorischen Umwandlung der durch Oestrogene proliferierten Schleimhaut.

Es findet sich also entsprechend dem jeweilig vorherrschenden Einfluß der verschiedenen Hormonkonzentrationen - wie oben angedeutet - ein zyklisch verändertes Bild der Uterusschleimhaut. Beim Menschen und beim Primaten unterscheidet man die typischen Bilder der I) Proliferationsphase, II) Sekretionsphase mit anschließender Desquamation.

Das Schleimhautbild der Cervix uteri unterscheidet sich wesentlich von dem des Corpus und Isthmus uteri. An der Cervix besitzt die gefaltete Mucosa ein hochcyklindrisches, vielfach mit Flimmerhaaren besetztes Epithel. Die Kerne liegen basal in den Epithelzellen. Cytologisch lassen sich hier zyklische Veränderungen ablesen. Entsprechend dem Wachstum der Follikel findet sich eine Zunahme der Drüsensekretion, die apikalen Zellabschnitte sind durch Sekret stark vorgewölbt, im Sekret finden sich abgeschuppte Epithelzellen. Auch die Kristallisationsweise des Sekrets läßt einen Rückschuß auf die jeweilige Zyklusphase zu; in der Proliferationsphase kristallisiert es bei Ausstrich auf einen Objektträger in Farnkrautfigur aus, während es in der Sekretionsphase nicht zu einer Kristallisation kommt und wesentlich feinere und zwartere Muster entstehen.

In der Vagina ist die Mucosa mit mehrschichtigem, wenig verhornendem Plattenepithel überzogen; die oberen Zellagen enthalten außer Fettröpfchen noch reichlich Glykogen; es fehlen Schleimdrüsen. Auch hier läßt sich ein zyklischer Wandel feststellen, der so charakteristisch ist, daß er in der Klinik zur hormonellen Cytodiagnostik verwendet wird (47). In der Follikelphase - unter Einwirkung der Oestrogene - findet sich eine vermehrte Glykogeneinlagerung in die Zellen, die Desquamation nimmt zu und es kommt zur Abschilferung von verhornten Oberflächenzellen. Im Ausstrichbild liegen sie

einzelnen nebeneinander, zeigen einen zunehmend pyknotischen Kern und transparentes azidophiles Plasma. Während der maximalen Oestrogeneinwirkung verschwinden die vorher zu erkennenden Leukocyten völlig. Postovulatorisch kommt es infolge der Gestagenwirkung, wodurch das Scheidenepithel wieder bis zur Intermediärschicht abgebaut wird, zur Massenabschilferung der Oberflächenzellen. Die Zellen liegen zum Teil verklumpt übereinander und weisen einen bläschenförmigen Kern und azidophiles Plasma auf. Das in den Zellen gespeicherte Glykogen wird bei Zerfall der Zellen frei und wird von den in der Scheide vorhandenen Lactobazillen zu Milchsäure vergoren.

Bei Säugetieren, die einen Oestruscyklus (Brunstcyklus) haben, bedingen die Hormone einen Wechsel zwischen sexuellen Aktivitäts- und Ruhephasen. Die Ruhephase wird als Anoestrus bezeichnet. Der Prooestrus zeigt eine steigende Oestrogenbildung, Follikelwachstum und Proliferation am Genitalschlauch. Beim polyoestrischen Tier lassen sich im Prooestrus zwei Phasen abgrenzen: I) abnehmende Progesteronaktivität, II) ansteigende Oestrogenaktivität. Der sich anschließende Oestrus ist gekennzeichnet durch starkes Follikelwachstum und endet mit der Ovulation. Die Länge des Oestrus ist bei verschiedenen Säugern unterschiedlich. Sie kann sich bei Primaten über den ganzen Cyklus erstrecken. Auf die Phase der Ovulation folgt der Postoestrus. Kommt es zur Bildung eines funktionierenden Corpus luteum, beginnt die Progesteronbildung, die die Sekretionsphase am Genitaltrakt einleitet. Bei einigen Nagern - wie der Ratte - sind die Corpora lutea nicht spontan aktiv, sondern bedürfen der Aktivierung durch die Begattung. Kommt es zur Aktivierung ohne Befruchtung, folgt eine Pseudogravidität. Werden keine aktiven Corpora lutea gebildet, so folgt das Stadium des Metaoestrus.

Nach der Entdeckung von STOCKARD und PAPANIKOLAOU (1917), daß sich das Stadium des Brunstzyklus beim Meerschweinchen durch Scheidenabstrich diagnostizieren läßt (62), konnte dies von LONG und EVANS (36) an der Ratte und von ALLEN und DOISY (1) an der Maus bestätigt werden.

1.2. Einführung in die Thematik

Da nun dieser hormonelle Zyklus sich auch auf den Stoffwechsel der Genitalorgane auswirken muß, hat man sich schon seit langer Zeit mit der Frage einer eventuellen Veränderung des Säuregrades in der Vagina als Folge eines veränderten Stoffwechsels beschäftigt.

Als erster weist PERI (43) auf dieses Problem 1895 hin, es liegen jedoch keine experimentellen Befunde vor.

GRAEFENBERG (20) findet im Gegensatz zu MENGE-KROENIG (38), DOEDERLEIN (15) eine Abhängigkeit des Säuregrades von der Zyklusphase (Abb.1). Vor und nach der Menstruation mißt er die sauersten Werte, das Minimum der Acidität in der Mitte zwischen den Blutungen. Die periodische Veränderung findet er unabhängig von der Anwesenheit eines funktionierenden Uterus. Auch in der Vagina von Frauen, deren Uterus exstirpiert wurde, finden sich dieselben Schwankungen.

BEHRENS und NAUJOKS (3) verneinen eine zyklische Veränderung (Abb.2). Sie messen im Vaginalsekret von schwangeren und nichtschwangeren Frauen pH-Werte von 3,86 bis 6,84 ohne eine gerichtete Veränderung. Nur pathologische Faktoren wie Gonnorrhoe, Carcinom und pathologische bakterielle Besiedlung der Scheide verschieben den pH ins alkalische Milieu.

GAENNSLE (17) untersucht die H-Ionenkonzentration mit der Indikatormethode nach MICHAELIS und sieht den pH lediglich abhängig vom Reinheitsgrad der Scheide. Der Reinheitsgrad ist eine Einteilung nach der Anzahl der in der Scheide befindlichen Bakterien, wobei die gesunde Vagina mit der physiologischen bakteriellen Besiedlung den Reinheitsgrad I hat. Mit zunehmender Verunreinigung kann Grad II bis IV erreicht werden. Nach GAENNSLE ist das Vaginalsekret mit Reinheitsgrad I sauer und verschiebt sich bei Grad II, III und IV zunehmend ins Alkalische (Abb.3).

GRAGERT (18) und KESSLER (30) führten genaue Untersuchungen des Reinheitsgrades der Vagina durch und unterteilten:
Grad I: pH 4,0 - 4,7; II: pH 4,7 - 4,9; IIIa: pH 5,0 - 5,6; IIIb: pH 5,8 - 6,5. Das Cervixsekret wird mit 7,2 - 9,0 gemessen (Abb.4).

GUTHMANN (22) berücksichtigt bei seinen Messungen mit einem Polienkolorimeter die Reinheitsgrade der Scheide, findet aber auch hierbei eine zyklische Schwankung im Sinne einer geringen praemenstruellen Acidität und einer postmenstruellen Alkalisierung.

ZUCK und DUNCAN (70) versuchen den Ovulationstermin durch Messung der Wasserstoffionenkonzentration zu bestimmen. Die Messungen werden mit einer Glaselektrode durchgeführt. Sie entnehmen Vaginalschleim und finden einen zyklusabhängigen Wert, der während der Menstruationsblutung sich ins Alkalische verschiebt und einen zweiten charakteristischen pH-Anstieg zur Zeit der Ovulation aufweist. Während der Menstruation kann der pH unterschiedlich bis auf 7,0 ansteigen, fällt dann auf 4,0 - 4,2; zur Zeit der Ovulation steigt er auf 4,5 - 5,8. In der zweiten Cyklushälfte fällt er wieder auf 4,0, um dann zur Menstruation wieder anzu-steigen (Abb. 5).

RAKOFF (44) widerlegt die Befunde von ZUCK und DUNCAN mit seinen Messungen an der Scheidenschleimhaut mit einer Glaselektrode. Er erklärt den Befund eines alkalischen Gipfels während der Ovulation als eine Überlagerung des eigentlichen Vaginal-pH durch den zu dieser Zeit auftretenden alkalischen Ausfluß aus der Cervix uteri. RAKOFFs Untersuchungen an der Scheidenschleimhaut ergeben einen deutlichen Abfall des pH in der Mitte des Zyklus (Abb. 6).

HELBING (24) mißt elektrometrisch in der Cervix uteri und findet zu Beginn des Zyklus einen Anstieg der schwach sauren oder neutralen Werte in den alkalischen Bereich mit einem Gipfel in der Mitte des Zyklus: pH 7,7. Dann folgt ein steiler Abfall zu sauren Werten, dem antemenstruell wieder ein Anstieg folgt (Abb. 7).

VASTERLING (68), der ebenfalls das Cervixmilieu potentiometrisch untersuchte, kann im Gegensatz dazu keine zyklischen Schwankungen der alkalischen Reaktion in der Cervix erkennen. In der zweiten Cyklushälfte kann er nur eine etwas stärkere Säuerung als in der ersten Hälfte finden (Abb. 8).

Auch MÜLLER (39) sieht keine periodische Veränderung im Scheidenmilieu, jedoch konnte er eine nicht näher erläuterte Beziehung zu der Follikelhormonwirkung feststellen. Seine Messungen bei gesunden Frauen mit einer Glas- und Bezugselektrode ergeben Werte von 4,5 - 5,5 ohne Periodik (Abb. 9).

PARSONS (42) beschäftigt sich mit den elektrovaginalen Potentialen unter dem Einfluß von Oestrogenen und Gestagenen. Oestrogene führen zu einer Verminderung der Elektropositivität, Gestagene zu einer Steigerung der Elektropositivität.

SPITZBART (51) mißt mit einem pH-Meter in der menschlichen Vagina und findet den pH zur Zeit der Menses zum Neutral-

punkt hin verschoben. Dem schließt sich auch SAGHIR (48) an. Er nimmt den normalen pH-Wert bei 3,5 - 4,4 an; nur kurz vor, während und nach der Menstruation findet er einen erniedrigten Säuregrad an (Abb. 10).

LEEVIN (32) und DEDERICK (14) untersuchen die elektrische Potentialdifferenz zwischen dem Vaginallumen und der Hautoberfläche. Der Wechsel dieser abdominovaginalen Potentialdifferenz läuft parallel mit dem Menstruations- und Sexualcyklus. Bei in vivo und in vitro Versuchen ergibt sich die Potentialdifferenz am größten zur Zeit des Pro-oestrus und des Oestrus, während zur Zeit des Metaoestrus und des Dioestrus die Differenz am geringsten ist.

COHEN (12) beschäftigt sich mit der Veränderung des Säuregrades in der Vagina in Abhängigkeit vom Lebensalter. Der Wert beim Neugeborenen liegt bei 5,7, beim Kind: 6,0 - 8,0, während der Pubertät: 4,0, während der Schwangerschaft: 4,0, nach der Menopause: 7,0. Während der Geschlechtsreife liegt der Vaginal-pH bei etwa 5,5 mit einem deutlichen Abfall zur Zeit der Ovulation (Abb. 11).

Die Untersuchungen wurden zum Teil mit unterschiedlichen Methoden wie Indikatorpapier, Folienkolorimeter, Glaselektrode, zum Teil in der Vagina selbst, zum Teil nur der Scheidenschleim in vitro gemessen und möglicherweise lassen sich die unterschiedlichen Ergebnisse eben durch diese unterschiedlichen Methoden erklären.

In der vorliegenden Arbeit soll nun im Tierexperiment mit der heute exaktesten pH-Meßmethode die Frage überprüft werden, ob und wie sich das Scheidenmilieu beim Säugetier im Verlauf des Genitalcyklus verändert. Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, wie sich das Scheidenmilieu nach Gabe von Ovulationshemmern verhält.

2. Methodik

2.1. Versuchsobjekte

Als Versuchstiere wurden weiße weibliche Ratten des Sprague-Dawley-Stamm benutzt. Sie hatten alle noch nicht geworfen. Bei Versuchsbeginn hatten sie ein Gewicht von etwa 150 Gramm. Sie wurden im Tierstall der Marburger Frauenklinik unter konstanten Bedingungen gehalten. Eine Klimaanlage und ein automatischer Lichtschalter, der sich morgens um 6 Uhr einschaltet und abends um 19 Uhr ausschaltet, sorgte für einen geregelten Tag-Nachtrhythmus. Die Bedeutung dieser Vorbedingungen ergibt sich u.a. aus den Versuchen, die S.BLOCH (7) an Mäusen vorgenommen hat. Sie stellte fest, daß bei Belichtung ohne rhythmische Periodik die Hypophyse und die Genitalorgane in ihrer Aktivität beeinflusst werden. So findet sich bei verlängerter Belichtungsdauer eine beschleunigende und fördernde Wirkung auf die Tätigkeit dieser Organe. In den Genitalcyklen ergab sich eine signifikante Zunahme der Oestrusdauer bei dauerbelichteten Ratten. Das Gewicht der Tiere sowie deren Ovarien und Testes veränderten sich durch Dauerbelichtung oder Dauerverdunkelung nicht, jedoch wiesen die Hypophysen im ersteren Fall eindeutige Vergrößerungen auf. In den Ovarien fanden sich gehäuft Anomalien der Eizellen und Follikel.

Die Tiere wurden zu je 7 Ratten in einem Plastik Käfig gehalten, der oben mit einem Gitter abgedeckt war. Die Ernährung bestand aus Trockenfutter (Altromin R) und Wasser.

Zur Kennzeichnung der Versuchstiere wurde ihnen in leichter Narkose mit einem Catgut-Faden eine bzw. zwei Zehen abgebunden und dann abgetrennt. Angefangen rechts hinten 1 (R1) bis rechts hinten 5 (R5), über links hinten 1 (L1) bis links hinten 5 (L5) wurden die übrigen Tiere durch R1L1, R2L1, R3L1 usw. gekennzeichnet.

Im Gegensatz zum 28-tägigen Cyklus des Menschen hat die Ratte einen viertägigen Sexualcyklus. Die Brunst dauert ungefähr 20 Stunden, es erfolgt eine spontane Ovulation. Das Corpus luteum ist inaktiv und bedarf der Stimulation durch den Deckakt (59).

Auch im Ablauf der cytologischen Veränderungen in der Vagina finden sich noch weitere Unterschiedlichkeiten. So stammt bei Menschen der Scheidenschleim zum bedeutenden Anteil aus der Cervix uteri, während die Scheidenwand selbst nur eine geringe seröse Ausschwitzung abgibt (12). Der Cervixschleim reagiert alkalisch im Bereich des Neutralpunktes, während der Vaginalsmear sauer ist (39). Die Säure stammt aus dem Glykogen der abgeschilferten Epithelzellen, das durch die DOEDERLEINschen Stäbchen (Laktobazillen) zu Milchsäure vergoren wird (15).

Bei der Ratte und bei anderen Nagern (Meerschweinchen, Maus) verändert sich der Scheidenschleim in mikroskopisch leicht feststellbarer Weise auch entsprechend den Veränderungen der Follikel im Ovar. Jedoch wird hier außerhalb der Brunstperiode vom Epithel der Scheide eine hornige Membran abgeschieden, die die Vagina gegen den Uterus abschließt. Zur Zeit der Brunst wird die Hornmembran abgestoßen und es findet sich nun in dem Scheidensekret auch Cervixsekret. Bis vor kurzer Zeit glaubte man, daß die Vagina aller Nichtprimaten glykogenfrei sei (CRUICKSHANK u. SHARMAN (13), GRAUMANN (21)). Erst STEINBACH (61) widerlegte diese Ansicht durch seine Versuche am Schwein. Da sich auch in der Rattenvagina Milchsäurebakterien finden lassen (SCHMIDT u. AMMON (54)) wird also auch hier das Glykogen zu Milchsäure vergoren, wobei Energie frei wird, die für das Zellwachstum, Zellvermehrung und Verhornung des Oberflächenepithel erforderlich ist. Also ist auch bei der Ratte die Milchsäure das bestimmende Substrat für den zu ermittelnden Scheiden-pH. Eine cyklusabhängige Normalflora findet sich im Gegensatz zum Menschen bei der Ratte nicht (26).

2.2. Meßtechnik

Die elektrometrische pH-Meßmethode ist eine weit verbreitete und gängige Methode, so daß auf die Erklärung des Prinzips verzichtet werden kann. Für die vorliegenden Versuche wurde ein Gerät nach KNICK verwendet; als Bezugsselektrode diente eine Kalomelelektrode, die Meßelektrode - eine Glaselektrode - wurde speziell nach den räumlichen Verhältnissen in der Rattenscheide angefertigt. Der Meßkopf ist 15 mm lang und hat einen Durchmesser von 3 mm (Abb. 12).

Das Gerät wurde vor jedem Versuch neu geeicht. Die Eichpuffer (KH_2PO_4 und Na_2HPO_4) hatten den pH-Wert 7,94 und 7,15 bei 37 Grad, welchen Wert man mit der normalen (durchschnittlichen) Körpertemperatur der Ratte gleichsetzen kann. Messungen von HOLTZ et al. (26) am Schwein haben ergeben, daß sich die Vaginaltemperatur im Verlauf des Cyklus höchstens um 0,7 Grad verändert. Eine aufgezeichnete Eichkurve ergab, daß selbst bei einer unwahrscheinlichen Temperaturabweichung um 2 Grad sich die pH-Abweichung erst in der zweiten Stellè hinter dem Komma, d.h. in einer hundertstel pH-Einheit bemerkbar macht und daher nicht berücksichtigt zu werden braucht.

Tabelle 1

Puffer	36°	36,5°	37°	37,5°	38°
7,15	7,16	7,16	7,15	7,15	7,14
7,94	7,95	7,94	7,94	7,93	7,93

Aus diesem Grund wurde auch die anfänglich durchgeführte Temperaturmessung - vaginal und rectal - eingestellt. Beide Methoden waren mit Schwierigkeiten verbunden, da sie in

Folge der Irritation der Tiere durch die relativ lang dauernde Messung keine genau zu reproduzierenden Werte ergab. Versuche von SCHULZE et al. (57) die Temperaturmessung beim Schwein zu cyklusdiagnostischen Zwecken zu benutzen, stießen auf ähnliche Schwierigkeiten, wobei sich herausstellte, daß die Tiere empfindlich auf physische und psychische Belastungen reagieren, wobei die Körpertemperatur besonders betroffen werden kann.

Versuchsaufbau:

Vor Beginn eines jeden Versuches wurde das pH-Meter mit Kaliumphosphat- und Natriumphosphatstandardpuffer auf die oben angegebenen Werte geeicht.

Bei jeder Ratte wurde täglich zur gleichen Zeit - 14 Uhr - mit einer ausgeglühten Platinöse Vaginalsekret entnommen und auf einem Objektträger ausgestrichen.

Dann wurde die Meßelektrode in die Scheide eingeführt. Die Bezugslektrode wurde auf ein Stück Zellstoff, das mit gesättigter und auf 37 Grad erwärmter KCl-Lösung getränkt war, aufgesetzt. An der Aufsetzstelle wurde das Rattenfell ebenfalls mit der eben genannten Lösung angefeuchtet. Auf diese Weise ließen sich reproduzierbare Werte messen. Ein großer Teil der Werte wurde noch mit Indikatorpapier - einer natürlich groben, aber als zusätzliche Kontrolle brauchbaren und zulässigen Methode - nachgeprüft.

Zur Messung des pH-Wertes nach Gabe von Ovulationshemmern wurde den Ratten 10 Tage lang mit Hilfe eines Magenschlauches je 2 mg Lynestrenol verabreicht.

2.3. Bestimmung der Cyklusphase

Die Beurteilung eines vom Sexualzyklus abhängigen pH-Wertes ist im wesentlichen bestimmt durch eine genaue Abgrenzung der mikroskopischen Bilder in den einzelnen Cyklusstadien. LIU (35) beschäftigte sich mit der Korrelation zwischen der Vaginalcytologie und der Histologie des Endometriums. Dabei fand er, daß z.B. Superficialzellen bei verschiedenen histologischen Bildern einschließlich des atrophischen Endometrium auftreten können. Da nun Bilder von Zwischenstadien und nicht ganz eindeutige Abstriche - wie es bei einem kontinuierlich fortschreitenden Ablauf nicht anders zu erwarten ist, - erst recht schwer einzuordnen sind, wurden für die Auswertung nur klassische Ausstrichbilder verwendet.

In der Literatur findet sich bei der Nomenklatur der Stadien eine nicht ganz einheitliche Einteilung. Die Klassifikation von LONG und EVANS (36), die erstmals die unterschiedlichen Ausstrichbilder bei der Ratte im Verlauf des Zyklus untersucht haben, sieht folgende Phasen vor:

Anoestrus: Ruhephase; es finden sich einige kleine Epithelzellen mit Kernen und Schleim.

Prooestrus: das Bild zeigt eine Vermehrung der kernhaltigen Epithelzellen, keinen Schleim.

Oestrus: die Epithelzellen verhornen, kein Schleim, große kernlose Schollen.

Dioestrus: Postoestrus; wenige kernlose Schollen, daneben reichlich Leukocyten und Schleim.

In den meisten übrigen Untersuchungen wird die Bezeichnung "Dioestrus" dem Ruhestadium vorbehalten, während die post-oestrische Phase als Metaoestrus benannt wird. SCHMIDT und AMMON (54) unterscheiden noch eine Übergangsphase Oestrus-Metaoestrus, in der sowohl Schollen als auch kernhaltige Epithelzellen nebeneinander vorhanden sind, bevor der eigentliche Metaoestrus eintritt, der wenige Epithel-

zellen und viele Leukocyten aufweist. LIPKOW (34) unterteilt die postoestrische Phase in Metaoestrus I und Metaoestrus II. Seine Einteilung sieht folgendermaßen aus:

Dioestrus: Leukocyten, Epithelien mit Kernen, Schleim

Prooestrus: kernhaltige Epithelien und kernlose Schollen

Oestrus: Schollen nicht oder nur z.T. verklumpt

Metaoestrus I: Schollen verklumpt

Metaoestrus II: Schollen z.T. verklumpt, viele Leukocyten und Epithelzellen mit Kernen.

In der vorliegenden Arbeit lag der Diagnostik folgende Einteilung zugrunde, wobei aber berücksichtigt wurde, daß die einzelnen Phasen natürlich fließend ineinander übergehen:

Prooestrus: viele kleine Epithelzellen mit Kernen
wenig Leukocyten

Oestrus: Schollen ohne Kerne

Metaoestrus: viele Leukocyten
wenige z.T. verklumpte Schollen
wenig Schleim

Dioestrus: wenige Epithelzellen mit Kernen
viele Leukocyten
viel Schleim

Vor der mikroskopischen Betrachtung wurde der hitzefixierte Scheidenabstrich 1 Minute mit Methylenblau gefärbt. Diese Zellübersichtsfärbung ist für die Kennzeichnung der interessierenden Strukturen ausreichend.

3. Ergebnisse

3.1. bei normalem Zyklus

Die Messungen wurden durchgeführt an zwei verschiedenen Rattenkollektiven, deren Tiere einen konstanten viertägigen Zyklus aufwiesen. Das erste Kollektiv wurde nur im normalen Zyklus ohne Medikation untersucht (Messung I).

Beim zweiten Kollektiv wurde zuerst im normalen Zyklus (Messung II), danach nach der obenerwähnten Gabe von Ovulationshmmern (Messung III) gemessen.

Bei der Meßmethode war die Tatsache zu berücksichtigen, daß die Messungen im verschiedenen Tiefen der Vagina auch etwas differierende Werte ergaben. So schwankte der pH-Wert von der Cervix bis zum Scheideneingang um 0,4 pH-Einheiten. Es findet sich also eine Alkalisierung vom Scheideneingang bis zur Cervix.

Tabelle 2

	Cervixnähe	Scheideneingang
Oestrus	7,9	7,5
Dioestrus	7,2	6,8

Um nun immer vergleichbare Werte zu erhalten, wurde die Meßelektrode stets in den tiefsten Scheidenteil eingebracht.

Nach Zuordnung der gemessenen Werte zu den einzelnen Zyklusphasen ließen sich nun verschiedene Werte berechnen. Dabei wurden immer die Werte verwendet, zu denen ein klassisches Ausstrichbild vorhanden war.

In der statistischen Auswertung, zu der ein größeres Zahlenmaterial benötigt wird, wurden die Zwischenphasen

(Prooestrus und Metaoestrus) nicht verwertet und nur Oestrus und Dioestrus verwendet.

Zuerst wurden die Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung berechnet (Abb. 13, 14, 15 a - c).

Tabelle 3: Messung I

Ratte	Mw O	x	Stabw.	Mw D	x	Stabw.
R3	7,61	9	0,40	7,10	1	0,0
R5	7,90	2	0,42	6,71	8	0,52
L1	6,8	1	0,0	7,02	9	0,32
L3	7,36	5	0,59	7,18	5	0,31
L4	7,63	3	0,49	6,51	6	0,58
L5	7,59	2	0,21	----	-	----
R1L2	7,61	8	0,22	----	-	----
R2L1	7,45	2	0,77	7,26	6	0,16
R2L2	7,50	9	0,60	----	-	----
R3L1	7,72	4	0,30	6,86	6	0,48
R3L2	7,52	4	0,24	7,16	4	0,49
R4L1	7,56	3	0,40	7,16	6	0,55
R4L2	7,77	5	0,47	6,98	3	0,32

Mw O : Mittelwert Oestrus

Mw D : Mittelwert Dioestrus

x : Anzahl der Werte aus denen Mittelwert berechnet wurde

Stabw: Standardabweichung

Für die Mittelwertberechnung von Prooestrus und Metaoestrus wurden die Werte aller Ratten zusammengekommen:

Mw Prooestrus: 7,15

Mw Metaoestrus: 7,40

Tabelle 4: Messung II

Ratte	MwOestrus	x	Stabw.	MwDioestrus	x	Stabw.
R1	7,7	12	0,33	7,15	21	0,42
R3	7,61	17	0,39	7,46	16	0,39
R4	7,75	21	0,32	7,30	11	0,40
L1	7,25	8	0,45	7,23	25	0,24
L2	7,5	10	0,52	7,23	25	0,35
L3	7,53	17	0,41	7,26	11	0,50
L4	7,56	9	0,38	7,05	24	0,35
L5	7,60	9	0,20	7,17	25	0,35
R1L1	7,46	12	0,46	7,28	20	0,35
R1L2	7,58	17	0,51	7,06	15	0,42
R1L3	7,57	21	0,47	7,04	11	0,46
R1L4	7,75	9	0,35	7,01	23	0,39
R1L5	7,56	22	0,44	7,22	9	0,36
R2L2	7,42	8	0,35	7,07	25	0,41
R2L3	7,60	13	0,40	7,18	18	0,43
R2L4	7,51	10	0,27	7,06	24	0,35
R2L5	8,01	8	0,46	7,06	23	0,40

Mittelwerte von Prooestrus und Metaoestrus von allen Ratten

Prooestrus: 7,18

Metaoestrus: 7,05

3.2. nach Behandlung mit Lynestrenol

Tabelle 5 : Messung III

Ratte	MwOestrus	x	MwDioestrus	x	Stabw.
R1	7,4	1	7,32	7	0,10
R3	7,5	2	6,97	4	0,23
L1	---	-	7,20	5	0,37
L2	7,7	1	7,22	5	0,08
L3	---	-	7,26	6	0,32
L4	---	-	6,95	7	0,21
L5	---	-	7,31	7	0,60
R1L1	---	-	7,24	7	0,23
R1L2	---	-	7,14	7	0,38
R1L3	7,45	2	7,28	5	0,27
R1L4	---	-	6,95	7	0,31
R1L5	---	-	6,81	7	0,26
R2L2	---	-	7,01	7	0,20
R2L3	7,60	1	7,23	6	0,64
R2L4	---	-	7,16	6	0,47
R2L5	7,50	1	7,30	5	0,34

Gesamtmittelwert:

7,51

7,14

Die pH-Werte der Prooestrusausstriche ergaben den
Mittelwert:

7,36

3.3. Statistische Auswertung

Als nächstes wurden die Gesamtmittelwerte der Oestrus- und Dioestrusphasen aller Ratten ermittelt. Dabei ergab sich:

Messung	Oestrus	Dioestrus
I	7,53	6,99
II	7,58	7,16
III	7,51	7,14 (Abb. 16)

Zur Signifikanzberechnung wurde der vergleichende t-Test verwendet. Der t-Wert errechnet sich für

Messung I auf : 3,79
Messung II auf: 7,83,

und damit ergibt sich ein Wert für p , der kleiner ist als $0,01^x$), d.h. die Wahrscheinlichkeit, daß der Unterschied der gemessenen Werte für die beiden Phasen Oestrus und Dioestrus rein zufällig ist, ist kleiner als $0,01^x$).

Es ergibt sich also eine statistisch gesicherte Signifikanz.

Für Messung III ließ sich eine solche Berechnung nicht aufstellen, da durch die Hormonbehandlung ein konstanter Dioestrus erzeugt wurde und daher keine einander gegenüberzustellenden Werte von Oestrus und Dioestrus vorhanden sind.

Eine für Messung II aufgestellte Korrelations-Regressionsrechnung ergab einen Wert von $r : 0,19$, welcher den Rückschluß zuläßt, daß hohe Dioestruswerte einer Ratte nicht auch hohe Oestruswerte der selben Ratte bedingen.

Nach den vorliegenden Untersuchungen läßt sich also sagen:

x) Wissenschaftliche Tabelle Geigy

- I) Der pH-Wert in der Vagina der Ratte weist einen eindeutigen zyklischen Verlauf entsprechend den Vorgängen im Ovar auf. Der pH-Wert ist am niedrigsten im Dioestrus; er zeigt im Prooestrus steigende Tendenz und erreicht im Oestrus seinen Gipfel. Die pH-Differenz zwischen Oestrus und Dioestrus beträgt im Mittel 0,45 pH-Einheiten. Im Metaoestrus fällt der pH wieder bis zum Dioestruswert herab.
- II) Der gemessene pH-Wert in dem nach Gabe von Ovulationshemmern entstehenden Dioestrus und dann auch wieder einsetzenden Oestrus unterscheidet sich nicht von den in physiologischen Zyklen zu messenden Werten.
- III) Es ließ sich statistisch sichern, daß hohe Dioestruswerte einer Ratte nicht auch hohe Oestruswerte bedingen. Eine individuelle Disposition zu allgemein erhöhten oder erniedrigten Werten ist also nicht vorhanden.
- IV) Es findet sich innerhalb der verschiedenen Scheidenanteile eine Verschiebung des pH-Wertes. So liegt der Wert in den tiefsten Scheidenanteilen in der Nähe der Cervix um 0,4 pH-Einheiten höher als Scheideneingang.

4. Diskussion

4.1. Vergleichsergebnisse aus der Literatur

Wie eingangs schon ausgeführt, finden sich in der Literatur viele Untersuchungen über den pH-Wert in der Vagina des Menschen und von Säugetieren. Hier wären nun die wichtigsten Ergebnisse von Tierversuchen zum Vergleich heranzuziehen.

BEILLY (4) (5), der den Sexualcyklus der Ratte untersuchte, unterscheidet Prooestrus, Oestrus und Dioestrus im Vaginalcyklus der Ratte. Er findet im Prooestrus einen pH von 4,4 - 6,0, im Oestrus 4,4 - 4,6, im Dioestrus 5,6 - 7,0 (Abb. 17). Während des Oestrus ist also die Acidität am größten. Das Ansteigen des Wertes im Dioestrus soll mit dem Auftreten der Leukocyten zusammenhängen, während Epithelien und Schollen eine saure Phase bedingen.

LIPKOW (34) mißt in der Scheide der weißen Maus den pH mit Indikatorpapier und kontrolliert die Werte mit einem pH-Meter. Im Vaginalausstrich unterteilt er die postoestrische Phase in Metaoestrus I und II, wobei er aber selbst einräumt, daß die Phase Metaoestrus I praktisch wohl noch zum Oestrus zu rechnen ist; denn der Begattungstermin, der in der gleichen Arbeit untersucht wird, fällt häufig in die Zeit oder erfolgt sogar noch nach der Zeit des Metaoestrus I, und den Begattungstermin kann man gleichsetzen mit der Ovulation. Seine Messungen ergeben folgende Werte: Dioestrus: 7,4 (Schwankungen bis 7,0); Prooestrus 7,0 - 7,2; hier ist die Sekretmenge jedoch zu gering, so daß LIPKOW sie mit Ringerlösung verdünnt; Oestruswert: 6,8 - 7,0, der letztlich bis 7,6 ansteigt (maximal bis 8,0). Der Metaoestrus-I-Wert zeigt hohe Werte von 7,8 und darüber; er ist auffallenderweise sehr konstant. Metaoestrus II zeigt größere Schwankungen (7,2 - 8,0) und ist nicht so deutlich abzugrenzen (Abb. 18). Bei LIPKOWs Untersuchungen über den Begattungstermin stellte

sich heraus, daß eine Begattung nur erfolgreich war, wenn sie kurz vor, während oder nach dem Erreichen des pH Maximum erfolgte.

WESSEL (69) baut auf den Versuchen von LIPKOW auf und kann eindeutig nachweisen, daß der Begattungstermin und damit die Ovulation 4 - 5 Stunden post pH Maximum liegt (Abb. 19).

BANERJEE (2) unternimmt in der Vagina von Ratten Messungen mit einem Voltmeter. Es zeigt sich, daß während des Pro-oestrus ein positiver Potentialsprung von plus 9,3 plusminus 1,5 (S.E.) mV zu messen ist, während des Oestrus plus 12,7 plusminus 1,8 (S.E.) mV, während des Dioestrus minus 6,4 plusminus 1,2 (S.E.) mV. Unter Oestrogentherapie nach Entfernung der Ovarien ergab sich eine anhaltende Elektropositivität, während Progesterontherapie eine vorübergehende Elektronegativität zur Folge hat. Gabe von PMS, FSH und LH bewirken einen positiven Ausschlag.

SCHILLING (52) untersucht potentiometrisch die Vagina von Kühen. Er findet eine cyklusabhängige Schwankung des Säuregrades in dem Sinne, daß der pH vom Dioestrus (6,8 - 6,9) bis zum Oestrusbeginn auf 6,72 fällt und vor der Ovulation bei 6,45 zu finden ist. Nach der Ovulation liegt der Wert bei 6,68 (Abb. 20).

Nach HOLTZ (26) fällt der pH in der Vagina des Göttinger Miniaturschweines im Prooestrus ab, erreicht den Tiefststand im Oestrus und steigt dann wieder zu Dioestruswerten an. Dioestrus: 7,31; Oestrus: 6,86 (Abb. 21).

4.2. Frage der Übertragbarkeit von Tier auf Mensch

Beim Studium dieser unterschiedlichen Ergebnisse drängt sich die Frage auf, inwieweit die Verhältnisse beim Nager (Untersuchungen LIPKOW (34) und WESSEL (69)) überhaupt auf andere Tiergattungen und den Menschen zu übertragen sind. Bevor STEINBACH (61) die Ansicht widerlegen konnte, daß die Vagina aller Nichtprimaten frei von Glykogen und Laktobazillen sei, hätte man noch verstehen können, daß in der menschlichen Vagina im Unterschied zu den Säugergattungen während des Oestrus der pH-Wert fällt. Zu dieser Zeit schilfern Epithelzellen ab, es wird Glykogen frei, das durch die Laktobazillen zu Milchsäure vergoren wird. Nachdem aber nun festgestellt ist, daß die Verhältnisse beim Säuger ähnlich liegen, könnte man annehmen, daß der pH-Wert nicht alleine durch die Milchsäure bestimmt ist, sondern durch allgemeine hormonell bedingte Stoffwechselvorgänge während des Zyklus.

Bei der Frau nimmt man an, daß der Säuregrad weitgehend von der Art der Vaginalflora bestimmt wird, die sich als Saprophyt das Glykogen der epithelialen Zellen als Energiequelle zunutze macht.

Bei Nicht-Primaten fehlt eine solche cyklusabhängige Normalflora (26). Bei ihnen findet sich eine mit der Epithelhöhe parallel verlaufende cyklische Schwankung des Glykogens mit einem Höhepunkt zur Zeit der späten Follikelphase und einem Minimum zur Zeit der mittleren Gelbkörperphase.

4.3. Stoffwechsel in der Vagina der Ratte

Man kann annehmen, daß unter dem Einfluß von oestrogenem Hormon in der Proliferationsphase eine Schleimhautverdickung mit einer Glykogeneinlagerung in den lumenseitigen Zellen des Vaginalepithels erfolgt. Glykolytische und fermentative Enzyme wandeln intracellulär das Glykogen in Milchsäure um und setzen so Energie für das Zellwachstum und die Verhornung der Epithelzellen frei (61).

Eine deutliche cyklische Schwankung weisen auch die Leukozyten im Ausstrichbild auf. HOLTZ et al. (26) fanden eine eindeutige Leukocytenvermehrung zur Zeit des Höhepunkts des Rausches beim Schwein; anschließend erfolgt ein signifikanter Abfall der Leukocytenzahl um ca. 20%.

Während der Brunst und des Postoestrus stößt die Scheidenschleimhaut gehäuft Superficialzellen ab.

Eine Untersuchung des Stoffwechsels in der Rattenvagina führte SCHMIDT et al. (54) durch. Es zeigte sich, daß im Zyklus eine erhebliche Veränderung im Proteinstoffwechsel speziell der proteolytischen Aktivitäten von Fermenten vor sich geht. So fand sich für z.B. Nitrocasein, welches ein pH-Optimum von 8,4 und für L-Leucyl-beta-naphthylamid, welches ein pH-Optimum von 6,8 hat, jeweils eine zyklusabhängige Spaltungsaktivität des Vaginalsekretes. Daraus läßt sich auf eine zyklusabhängige Veränderung des Säuregrades schließen.

Weiterhin kommt es im Rattenuterus während des Oestrus zu einer Gewichts-, DNS- und RNS-Zunahme. Die Aktivität der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase steigt ebenfalls an (53). Bei exogener Hormonzufuhr lassen sich übrigens dieselben Erscheinungen beobachten. Der Effekt einer DNS- und RNS-Zunahme ist nach neueren Untersuchungen bedingt durch eine direkte Oestrogenwirkung an der Uteruszelle. Nachdem die Oestrogene durch Oestrogenrezeptoren in die Zelle einge-

geschleust sind, binden sie die normalerweise den Zugang zur chromosomalen DNS blockierenden Repressoren und ermöglichen somit über neugebildete mRNS eine intensive Proteinsynthese, wie sie für das Zellwachstum benötigt wird (23).

THRASHER et al. (65) machte eine autoradiographische Studie des Vaginalepithels von Mäusen. Dabei zeigte sich, daß die Anzahl der Zellen, die sich in DNA-Synthese befinden, korreliert mit dem Oestrogentiter. Die geringste Anzahl dieser Zellen findet sich im frühen Dioestrus; während Prooestrus und Oestrus zeigt sich das Maximum.

Granata (19) versucht mittels cytochemischer Färbung in den Elementarteilchen der einzelnen Epithelschichten der Vagina den Ascorbinsäuregehalt im Zellinneren zu bestimmen. Er erwies sich in allen Phasen des Menstruations-Ovulationszyklus als konstant. Mit fortschreitender Pyknose des Kerns wandern die Vitaminkörper an den Rand des Kerns und gehen nach und nach in das Cytoplasma über. Der konstante Gehalt aller Teile des Vaginalepithels in allen Zyklusphasen weist auf die Bedeutung dieses Vitamins für die Stoffwechselvorgänge in dem Vaginalepithel hin.

Nach den verschiedenen Befunden erscheint es unwahrscheinlich, daß der pH-Wert eine einfache Folge des Glykogenabbau zu Laktat ist, sondern in einem größeren stoffwechselbedingten Rahmen zu sehen ist.

4.4. Das Puffervermögen des Scheidensekretes

Die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse in der Literatur bei der Bestimmung des ScheidenpH werfen die Frage nach der jeweilig angewandten Meßmethode auf. Hierzu wäre zuerst über das Puffervermögen des Scheidensekretes zu sprechen,

denn diese biochemische Eigenschaft ist von wesentlicher Bedeutung für die Zuverlässigkeit einzelner Methoden. Viele Autoren (71), (18), (17), (3), (55), (56), (70), führen an, daß das Vaginalsekret ein außerordentlich gutes Pufferungsvermögen besitzt. Im Scheidensekret finden sich sehr viele schwache Säuren und Basen, dissoziierbare Salze und Eiweißkomplexe, so daß hiermit die Vorbedingungen eines Puffergemisches gegeben sind.

Bei der elektrometrischen pH-Messung wird nur der aktive Säuregehalt des zu messenden Gemisches, nicht aber der Gesamtsäuregehalt, ermittelt; so läßt sich mit dieser Methode nicht beurteilen, inwieweit durch ein variierendes Pufferungsvermögen Änderungen des Gesamtsäuregehaltes stattfinden.

Im ganzen gesehen ist die Pufferkapazität des relativ geringen Scheidensekretes jedoch verhältnismäßig hoch, so daß also durch eine zu geringen Pufferung z.B. bei Benutzung von Indikatorpapier die Unterschiedlichkeit der einzelnen Ergebnisse nicht zu erklären sind.

Die in einigen Arbeit verwendete Methode, zur Gewinnung des relativ geringen Scheidensekretes die Scheide mit physiologischer Kochsalzlösung auszuspülen, birgt infolge der oft sehr unterschiedlichen Konsistenz des Sekretes und damit nicht exakt zu bestimmender Verdünnungsfaktoren die Gefahr von Ungenauigkeiten.

So scheinen die zur Diskussion verwertbarsten Ergebnisse die von LIPKOW (34) und WESSEL (69) zu sein, die I) ebenfalls an einem Nager (Maus), II) in der Vagina selbst und III) sowohl mit Indikatorpapier als auch mit dem pH-Meter gemessen haben.

4.5. Länge des Cyklus und der einzelnen Phasen

Die Feststellung von LIPKOW, daß der pH-Wert im Oestrus am geringsten d.h. in den Bereich des Säuren verschoben ist, und im Metaoestrus I erst einen Höhepunkt erreicht, ist deshalb irreführend, da die Phase Metaoestrus I noch eindeutig zum Oestrus zu rechnen ist bzw. der tatsächliche Oestrus ist. Denn erst hier bzw. noch einige Stunden nach Erreichen des Kulminationspunktes des pH-Wertes erfolgt die Ovulation (68).

LIPKOWs zweite Feststellung, daß der pH im Dioestrus und im beginnenden Oestrus fallende Tendenz aufweist, wirft zuerst einmal die Frage nach der Länge des Cyklus und der Dauer der einzelnen Cyklusphasen auf. In der Literatur finden sich dazu keine genauen Angaben. Bei der Ratte gilt ein 4-tägiger Cyklus als die Norm. Die Brunst (Oestrus) dauert etwa 1 Tag, Prooestrus und Metaoestrus je einen halben Tag. Der größte Teil des Cyklus wird vom Dioestrus eingenommen, er dauert 2 Tage (59).

Überlegt man diese Verteilung, so verwundert es nicht, daß bei einmaliger Messung und einmaligem Abstrich pro Tag im Gesamtergebnis verhältnismäßig weniger Zwischenphasen (Prooestrus und Metaoestrus) als Oestrus und Dioestrus sich ergeben. Und auch bei Auffinden einer Zwischenphase ist bei dieser Methode nicht zu erwarten, daß sich hierfür jedesmal klassische Abstrichbilder und damit auch typische pH-Werte ergeben und nicht schon wieder im Übergang in das nächste Stadium befindliche Ergebnisse. So möchte ich den Befund von LIPKOW (34), daß im Prooestrus ein pH-Abfall erfolgen kann, nicht ablehnen, obwohl dies durch die vorliegenden Untersuchungen nicht gestützt werden konnte.

4.6. Wirkungen einer exogenen Zufuhr von Oestrogenen und Gestagenen bei der Ratte und beim Menschen

Zu dem zweiten Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen, daß sich der pH-Wert in der Scheide der Ratte nach Gabe von Lynestrenol nicht von dem Wert unterscheidet, der im zyklisch bedingten, nicht medikamentös erzeugten Dioestrus zu messen ist, finden sich in der Literatur keine entsprechenden Angaben.

So stellt sich zuerst die Frage, wie sich die exogene Zufuhr von Oestrogen und Gestagenen auswirkt und wo die Angriffspunkte im Organismus liegen. Bei der Ratte (und bei nahezu allen Spezies der Säuger) wird durch Oestrogengabe am Uterus die Proliferation der Schleimhaut eingeleitet, an der Vagina die Ausreifung und Differenzierung der einzelnen Zellschichten bis hin zu den Superfizialzellen ermöglicht. Gestagene hingegen dienen der vollen sekretorischen Umwandlung der Uterusschleimhaut, während sich im Vaginalepithel lediglich Basal- und Parabasalzellen finden. Mit beiden Sexualsteroiden läßt sich ein sog. negativer Rückkoppelungsmechanismus erreichen, d.h. infolge einer beständigen Steroidkonzentration wird über eine Hemmung der Gonadotropinreleasingfactors die Gonadotropinsekretion gehemmt. Lediglich eine schnell ansteigende Steroidkonzentration - wie sie praeovulatorisch bei den Oestrogenen zu verzeichnen ist - führt zu einer Gonadotropinausscheidung (Hohlweg-Effekt).

Bei der Ratte besteht außerdem - wie schon oben beschrieben - zwischen dem jeweiligen Oestrogen- bzw. Gestagenspiegel und den die Prolactinsekretion regulierenden hypothalamischen Zentren ein positiver Rückkoppelungsmechanismus. Anders als bei der LH- und FSH-Sekretion wird die Prolactinsekretion durch einen Hemmfaktor (PIF) gesteuert. Dabei bewirken Oestrogene eine Aufhebung des Hemmfaktors und es kommt zur vermehrten Prolactinsekretion und damit zur Verlängerung der luteotropen Phase.

Die Wirkungsmechanismen einer exogenen Zufuhr von Sexualsteroiden beim Menschen sind sehr vielfältig und abhängig von der Art und Kombination der Steroide sowie dem Zeitpunkt der Verabfolgung. Es lassen sich im Prinzip 3 Reaktionsmöglichkeiten erkennen (31).

1.) Bei Hormonmangel infolge Insuffizienz einzelner endokriner Drüsen (z.B. Corpus luteum-insuffizienz) läßt sich durch exogene Zufuhr des betreffenden Hormons ein regelrechter Zyklus herstellen.

2.) Durch eine kurzzeitige hohe Steroidgabe läßt sich - infolge vorübergehender Hemmung des hypophysären-hypothalamischen Systems - nach Steroidabsetzung eine erhöhte Gonadotropinausscheidung feststellen (Rebound-Phänomen). Zum anderen kann trotz gleichbleibender Steroidmedikation die abfänglich gesenkte Gonadotropinsekretion wieder normal in Gang kommen, da sich - im Sinne einer Anpassungsreaktion - dann die Empfindlichkeit des hypophysär-hypothalamischen Systems auf ein höheres Niveau einstellt (Escape-Phänomen).

3.) Andererseits läßt sich bei unerwünschten Wirkungen einer intakten endokrinen Drüse durch Steroidgabe eine hemmende Wirkung erreichen. Dies wird heute bei der antikonzeptiven Behandlung mit Steroidhormonen ausgenützt. Schon seit etwa 30 Jahren ist bekannt, daß man durch Injektion von Oestrogenen und Gestagenen eine Ovulationshemmung erreichen kann. Erst in den 50er Jahren wurden synthetische Steroide hergestellt, die auch oral wirksam sind. Infolge unerwünschter Nebenwirkungen bei Verwendung nur eines Steroides alleine, z.B. fehlender Endometrium - Zyklus bei Gestagenpräparaten, starke somatische Beschwerden bei Oestrogenpräparaten, wird heute entweder nach der Kombinationsmethode oder nach der Sequenzmethode eine Kombination von Oestrogenen und Gestagenen angewendet. Bei der Kombinationsmethode wird durch

den in jeder Tablette enthaltenen Oestrogenanteil die FSH-Ausschüttung gebremst, durch den Gestagenanteil wird der Gonadotropingipfel in der Mitte des Zyklus, der zur Ovulationsauslösung erforderlich ist, unterdrückt, wobei eine gewisse Basissekretion während des gesamten Zyklus erhalten bleibt (9), (10), (11).

Neben der central hemmenden Wirkung der Steroide sind noch mehrere Organwirkungen festzustellen. So kommt noch zusätzlich eine mögliche Ovulationshemmung durch direkte Einwirkung auf das Ovar hinzu. Wahrscheinlich setzen die Steroide die Reaktionsfähigkeit des Ovar gegenüber Gonadotropinen herab, indem sie die enzymatischen Verhältnisse im Ovar verändern (23).

Am Endometrium des Uterus zeigt sich nach kontinuierlicher Gabe von Oestrogenen und Gestagenen das Bild einer "starren Sekretion" (31) mit hyperaktivem Stroma mit deciduärer Reaktion. Dieses Bild findet sich sonst weder während irgend einer Zyklusphase noch im Verlaufe eines pathologischen Geschehens. Außerdem wird durch den Gestagenanteil bei Kombinationspräparaten der Cervixschleim - wie sonst in der zweiten Hälfte des Zyklus - derart verändert, daß Spermien nicht mehr penetrieren können.

Bei der Sequenztherapie wird in der ersten Zyklushälfte Oestrogen und in der zweiten Zyklushälfte ein Oestrogen-Gestagengemisch gegeben. Durch den gleich zu Beginn vorhandenen Oestrogenspiegel wird die Gonadotropinsekretion und damit die Ovulation unterdrückt. Das in der zweiten Hälfte verabreichte Gestagen dient der teilweisen sekretorischen Umwandlung der proliferierten Schleimhaut und der Abbruchblutung.

Bei alleiniger Verabreichung von Gestagen - wie in der vorliegenden Untersuchung bei der Ratte mit Lynestrenol - tritt ebenfalls eine Hemmung der Gonadotropinsekretion mit

nachfolgender Ovulationshemmung ein; am Endometrium findet sich jedoch infolge gewisser oestrogener Eigenschaften dieses Progestagens - sowohl eine Proliferation als auch eine sekretorische Umwandlung.

Durch die Gabe von Lynestrenol ergab sich also bei den untersuchten Ratten - in Bezug auf den Hormonhaushalt - eine ähnliche Situation wie sie physiologischer Weise in der zweiten Cyklushälfte zu finden ist, so daß die Gleichheit der pH-Werte in der zweiten Cyklushälfte und nach Gabe von Lynestrenol nicht verwunderlich erscheint.

4.7. Verschiebung des pH intra Vaginal

Im Gegensatz zu LIPKOW (34), der keine Verschiebung des pH-Wertes in verschiedenen Anteilen der Vagina finden konnte, war in den vorliegenden Untersuchungen eindeutig, daß von dem Scheideneingang bis zur Cervix uteri eine Alkalisierung festzustellen ist. Damit übereinstimmende Ergebnisse erhielt SPITZBART (51). Er fand eine deutliche Differenz in den einzelnen Scheidenabschnitten, wobei im hinteren Scheidengewölbe und in Cervixnähe der pH alkalischer ist. SCHILLING (52) wiederum fand in Übereinstimmung mit TÄUBERICH (64) eine Korrelation zwischen Ort der Messung und pH derart, daß sich die niedrigsten Werte in den tiefen Anteilen der Vagina anfinden; in der Mitte der Scheide liegen sie um etwa 0,3 - 0,4 höher und am Scheideneingang noch höher. Da der Cervixschleim eindeutig alkalisch ist und die Cervixdrüsen ständig eine gewisse Menge Sekret dem Vaginalschleim beimischen, ist diese Feststellung einer Acidität in Cervixnähe nicht erklärlich.

4.8. pH und bakterielle Besiedlung der Scheide

welche Bedeutung hat nun ein sich cyklisch verändernder Säuregrad in der Vagina? Von für die Klinik praktischer Bedeutung ist wohl die Tatsache, daß der pH-Wert ja für die bakterielle Besiedlung der Scheide mitbestimmend ist. Wie in zahlreichen Untersuchungen festgestellt ist, haben unterschiedliche Bakterien auch ein unterschiedliches optimales Wachstumsmilieu. So bestimmt NARIK (40) das günstigste Milieu der Vagina der gesunden Frau mit 3,8 bis 4,45. Die charakteristische biologische Flora ist an diese pH-Werte gebunden. SPITZBART (49), (50) sieht den Normwert bei etwa 4,0; bei Trichomonadenbefall liegt der pH bei 5,2; bei Candidabefall findet sich keine Veränderung. Staphylokokken und Streptokokken sind sehr säureempfindlich (51).

BERGER (6) findet den pH bei bakterieller Vaginitis auf 6,0 - 6,5 erhöht und erzielt eine gewisse antibiotische Wirkung durch Gabe von Laktobazillen, die den Säuregrad um 0,4 pH-Einheiten erhöhen. Auch KARNAKY (28), (29) rät eine Senkung des pH-Wertes bei den bakteriellen Entzündungen der Vagina. COHEN (12) bestimmt das optimale Milieu von Trichomonas bei 3,6 - 7,5, CANDIDA bei 5,4, N. gonorrhoeae 7,4, Streptokokken 7,4. Auffallend ist, daß die Werte der meisten pathogenen Keime alle im Bereich des Blut-pH liegen und der Grund dafür ließe sich wohl auch in einer Anpassung oder negativen Auslese durch den Blut-pH finden. Inwieweit die Stoffwechselprodukte der pathogenen Keime wiederum Einfluß auf den pH haben ist ungeklärt (51).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß also bei Voraussetzung eines sich cyklisch verändernden Säuregrades sich die für die einzelnen Bakterienarten günstigen Wachstumsbedingungen -wenn auch in einem geringen Maße - verändern und so vielleicht ein natürlicher Selbstschutz gegen Entzündungen vorhanden ist. In diesem Sinne wäre es auch ver-

ständig, daß bei Frauen, die unter dem Einfluß von Ovulationshemmern stehen, und auch in der Schwangerschaft (ständiger Dioestrus im Vaginalausstrich und dementsprechend anhaltend erhöhtem Säuregrad) vermehrt sich bestimmte Bakterienarten, z.B. Candida, vorfinden, da hier dieser rhythmische pH-Wechsel fehlt.

4.9. pH und Certatio

Ein anderer interessanter Aspekt in diesem Zusammenhang ist die Möglichkeit einer eventuellen Beeinflussung der prozentualen Geschlechterverteilung durch den zur Zeit einer Begattung bestehenden Vaginal-pH. Die ersten Untersuchungen in diesem Sinne machten UNTERBERGER (66) (67) und BLUHM (8) schon in den 30er Jahren. Sie veränderten im Tierexperiment das Scheidenmilieu durch lokale Gabe von Natriumbikarbonat und bestimmten dann die prozentuale Geschlechterverteilung der Nachkommen. Dabei ergab sich, daß - unter sonst gleichen Bedingungen - bei Alkalisierung des Vaginal-pH sich das Geschlechtsverhältnis signifikant zugunsten der männlichen Nachkommen, bei Ansäuerung signifikant zugunsten der weiblichen Nachkommen, veränderte. Nach ihren Untersuchungen scheinen männlich bestimmende y-Spermien "alkaliliebend" und weiblich bestimmende x-Spermien "säureliebend" zu sein. Weiterhin konnte UNTERBERG (67) zeigen, daß Ehepartner mit schwach saurer Vagina und stark alkalischem Sperma in überwiegendem Maße Knaben erzeugen. Zu dieser Frage nimmt auch FÜTH (16) Stellung. Nach seinen Untersuchungen fand er, daß bei Frauen mit Reinheitsgrad 1 in der Vagina (stark sauer) die weiblichen Nachkommen überwiegen, während bei Frauen mit zunehmend geringerem Reinheitsgrad 2 - 4 und damit zunehmender Alkalisierung mehr männliche Nachkommen auftreten.

Bei Feststellung eines sich cyklisch verändernden pH-Wertes in der Vagina läßt sich folgendes überlegen: nach den vorliegenden Untersuchungen ist der Säuregrad in der Vagina im Oestrus - also in der Zeit bis zur Ovulation - alkalischer als nach der Ovulation. Eine Begattung mit nachfolgender Befruchtung kann in einem gewissen Zeitraum von vor der Ovulation bis nach der Ovulation stattfinden. Es stellt sich nun die Frage, ob - unter Berücksichtigung der übrigen Faktoren der Certatio - nicht auch das jeweilige zur Zeit der Begattung bestehende Scheidenmilieu die Chancen der einzelnen Spermien im "Wettlauf um das Ei" beeinflussen können.

So könnte man in weiteren Untersuchungen klären,

- 1) ob sich bei praeovulatorischer Begattung eine Bevorzugung der männlichen Nachkommenschaft und nach post-ovulatorischer Begattung eine Bevorzugung der weiblichen Nachkommenschaft ergibt;
- 2) ob sich durch experimentelle Veränderung des Scheiden-pH ein bestimmtes Geschlecht der Nachkommenschaft erzielen läßt.

Die klinische Auswertung der vorliegenden Befunde würde jedoch zunächst entsprechende pH-Messungen in der menschlichen Vagina erfordern. Bemühungen unsererseits, dies durchzuführen, scheiterten zu diesem Zeitpunkt an den dafür erforderlichen gesunden Versuchspersonen.

5. Zusammenfassung

Es wurde bei weißen weiblichen virginellen Ratten über längere Zeit der pH-Wert in der Vagina im normalen Cyklus und nach Gabe von Lynestrenol mit einer von der Firma "Ingold" nach unseren Angaben angefertigten Glaselektrode untersucht. Gleichzeitig wurde ein Vaginalabstrich entnommen und nach der Klassifikation von EVANS und LONG (etwas modifiziert) die Cyklusphase bestimmt.

Die Untersuchungen ergaben:

- I. Der pH-Wert zeigt im Prooestrus steigende Tendenz, erreicht im Oestrus seinen Kulminationspunkt und fällt über den Metaoestruswert wieder zum Dioestrus ab. Die durchschnittliche Amplitude beträgt 0,45 pH-Einheiten.
- II. In den verschiedenen Tiefen der Vagina finden sich unterschiedliche Werte. Der Säuregrad liegt in Cervixnähe um 0,4 pH-Einheiten niedriger als am Scheideneingang.
- III. Der pH, der sich in dem nach Gabe von Ovulationshemmern entstehenden Dioestrus einstellt, unterscheidet sich nicht von dem im physiologischen Dioestrus zu messenden Wert.

6. Anhang

6.1. Vergleichsergebnisse aus der Literatur

Abbildung 1

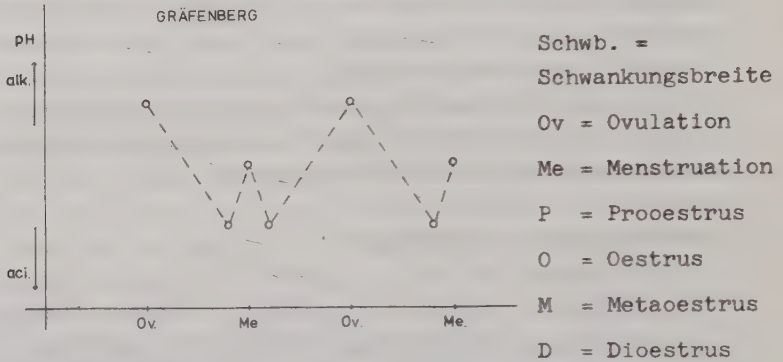


Abbildung 2

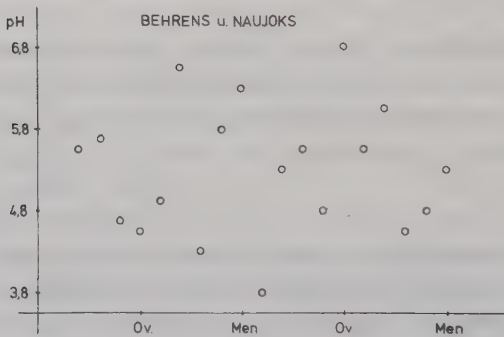


Abbildung 3

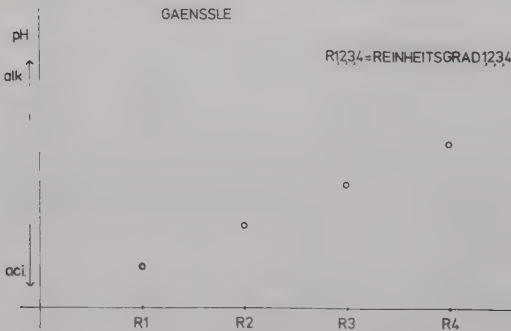


Abbildung 4

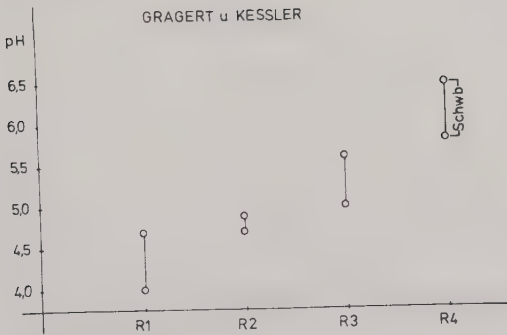


Abbildung 5

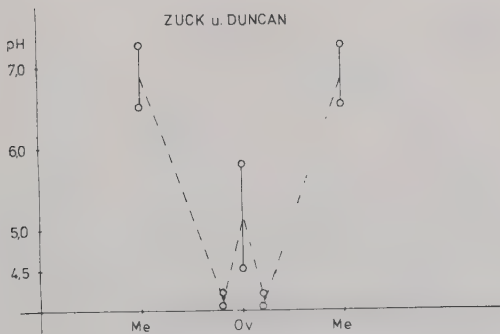


Abbildung 6

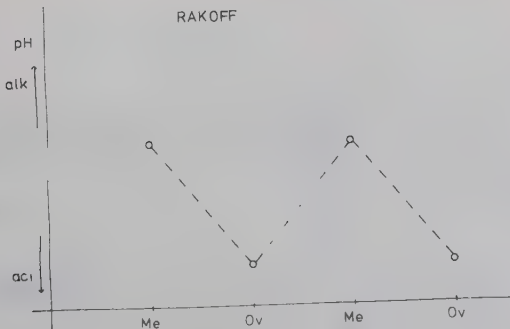


Abbildung 7

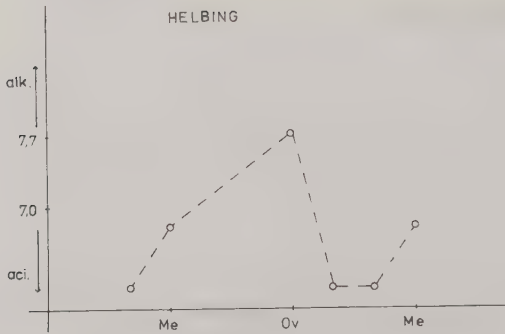


Abbildung 8

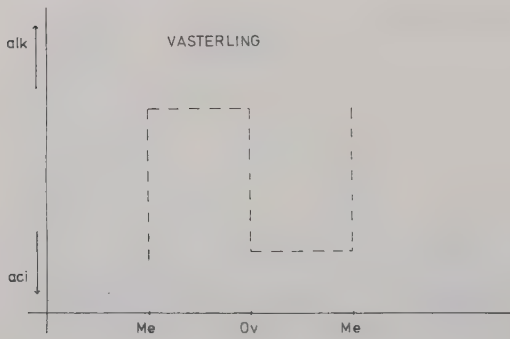


Abbildung 9

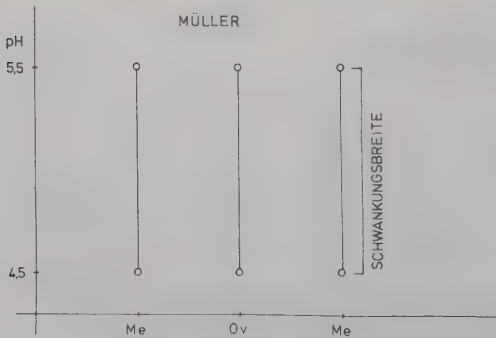


Abbildung 10

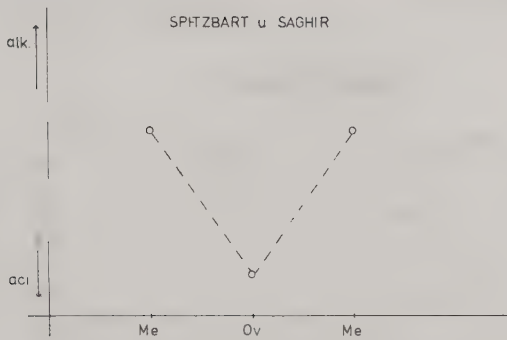


Abbildung 11

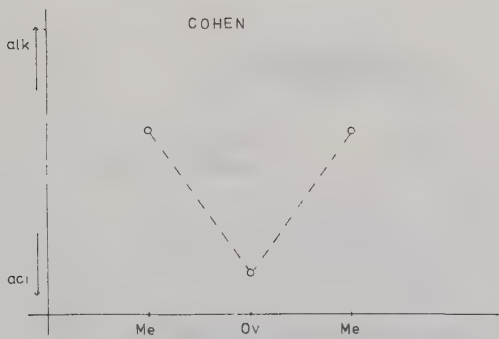
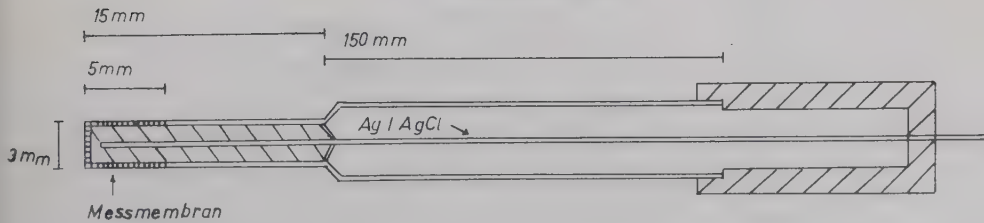


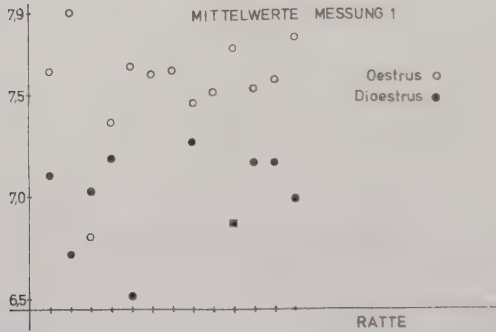
Abbildung 12



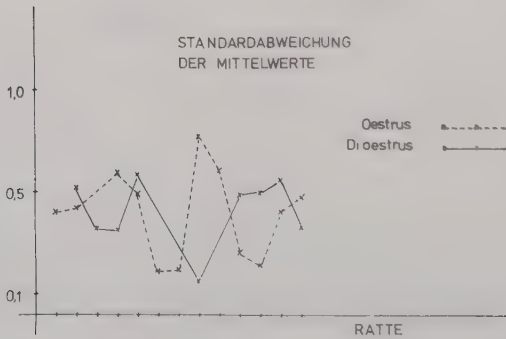
MESSELEKTRODE

6.3. Graphische Darstellung Messung I

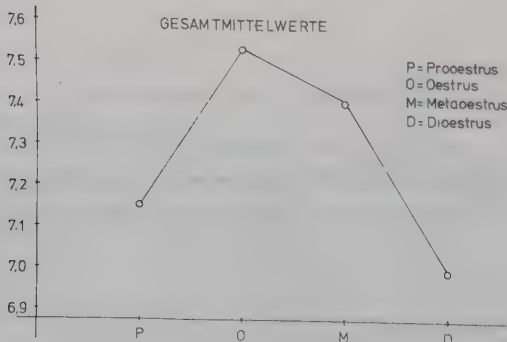
Abbildung 13 a - c



a)



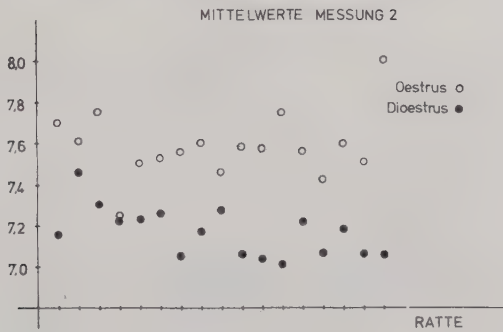
b)



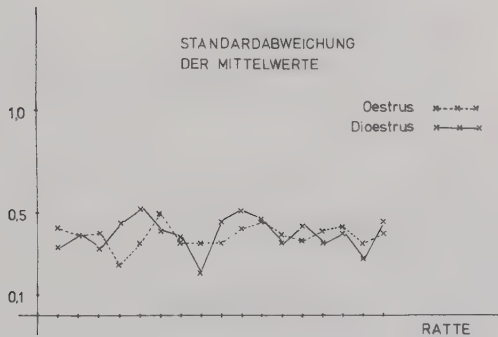
c)

Graphische Darstellung Messung II

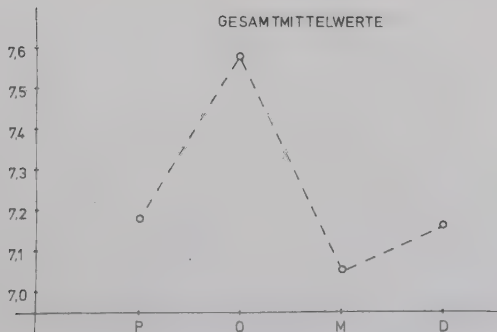
Abbildung 14 a - c



a)



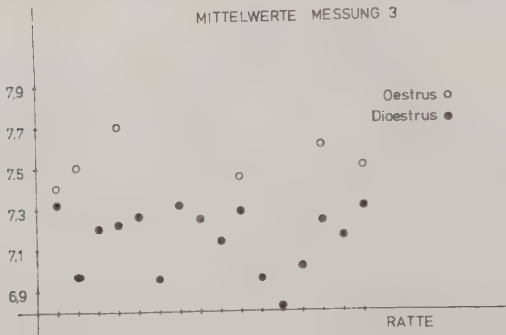
b)



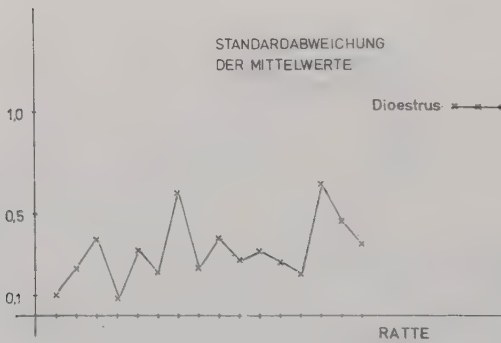
c)

Graphische Darstellung Messung III

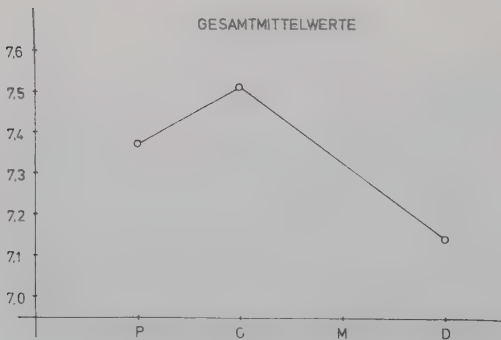
Abbildung 15 a - c



a)



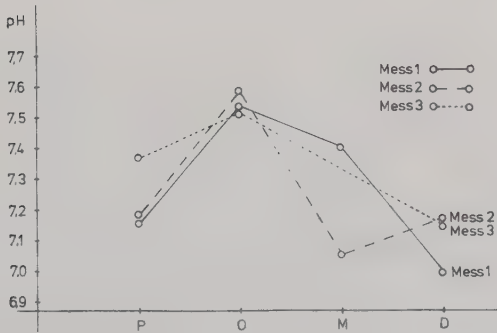
b)



c)

Vergleichende Darstellung von Messung I, II, III

Abbildung 16



6.4. Vergleichsergebnisse aus der Literatur

Abbildung 17

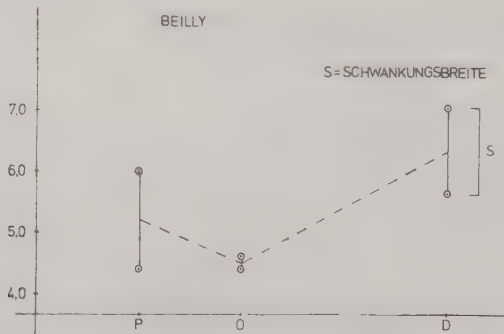


Abbildung 18

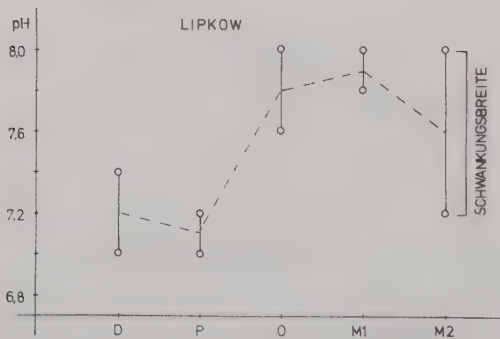


Abbildung 19

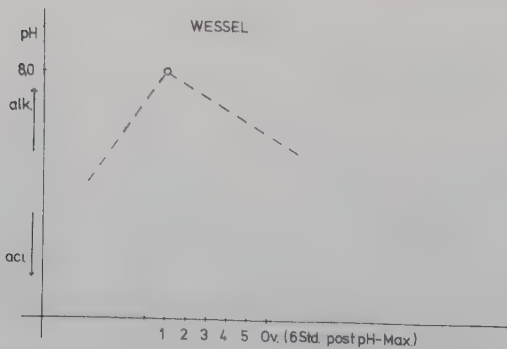


Abbildung 20

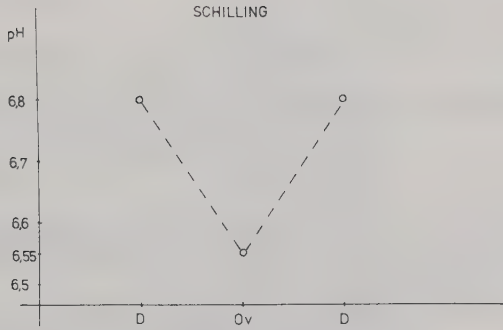
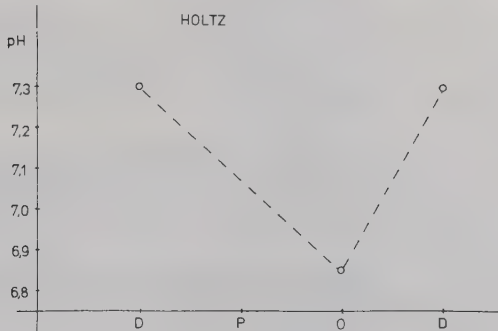


Abbildung 21



7. Literaturverzeichnis

- 1) Allen, E. The oestrus cycle in the mouse
in: Amer. J. Anat. 30, 1922
- 2) Banerjee, B.N. Bioelektrische response of the vagina
during different stages of their
reproductive cycles
in: Intern. J. of fert. 12, S.416-421,
1967
- 3) Behrens, B. u.
Naujoks, H. Der Säuregrad des Scheidensekrets
in: Z. ges. Exper. Med. 47,
S. 178-128, 1925
- 4) Beilly, J.S. Determination of the pH of the vaginal
fluid as an objective method of obser-
vation in administration of estrogens
in: Endocrinology 25, S.128-129
- 5) ders. Hydrogen ion concentration changes in
the vaginal fluid of the rat during
estrous cycle
in: Endocrinology 25, S.275-277
- 6) Berger, M. u.
Karovik, K. The influence of the Lactobazillus
acidophilus on the vaginal flora
in: Archiv f. Gyneak. 195, S.46-49,
1961
- 7) Bloch, S. Research on the effect of light and
darkness on the genital function of
the mouse
in: Rev. Suisse Zool. 71, S.687-707,
1964
- 8) Bluhm, S. Über einige Versuche, bei Säugetieren
das Zahlenverhältnis der Geschlechter
zu beeinflussen
in: Arch. Rassenbiol. 16, S.1ff, 1924
- 9) Buchholz, R. Quantitative Bestimmungen der gonado-
tropen Hypophysenhormone im Cyklus
in: Geburtsh. u.Frauenheilk. 17,
S.707ff, 1957
- 10) ders. Untersuchungen über die Ausscheidungs-
verhältnisse der gonadotropen Hypophy-
senhormone FSH und ICSH im mensuellen
Cyklus
in: Z.ges.exp.Med.128, S.219, 1957

- 11) Buchholz, R. u. Nocke, L. u. Nocke, W. The influence of gestagens on the urinary excretion of pituitary gonadotropins, estrogens and pregnandiol in woman in the postmenopause and during the menstrual cycle
in: Intern.J.Fert.9, S.231, 1964
- 12) Cohen, L. Influence of pH on vaginal discharges
in: British J.vener.Dis.45, S.241, 1969
- 13) Cruickshank, R.u. Sharman, A. The biology of the vagina in the human subjekt
in: J.Obst.Gynaec.Brit.EMP. 41, S.208, 1934
- 14) Dederick, M.M. Electrovaginal potentials, vaginal cytology and hormon-therapy
in: Surg.Gynaec.Obstet. 123, S.751, 1966
- 15) Doederlein Das Scheidensekret
Leipzig 1897
- 16) Fütth, H. Zur Frage der willkürlichen Beeinflussung des Geschlechts beim Menschen
in: Münchner mediz. Wochenschrift 47, 2014, 1930
- 17) Gaennsle, H. Die H-Ionen Konzentration im Scheidensekret
in: Archiv.f.Gynaek. 123, S.602, 1925
- 18) Gragert, O. Zur Biologie der Vagina des Menschen
in: Archiv f. Gynaek. 124, S.77, 1925
- 19) Granata, A. u. Stradella, D. Cytochemistry of the vaginal layers
in: Arch. Obstet.Gine. 67, S.19, 1962
- 20) Graefenberg, E. Cyklische Schwankungen des Säuretiters
in: Archiv f. Gynaek. 108, S.628, 1918
- 21) Graumann, W. Handbuch der Histochemie Band II
Polysaccharide 2. Teil
Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart 1964
- 22) Guthmann, H. Der Säuregrad des Vaginalsekretes
in: Archiv f. Gynaek. 150, S.57, 1932
- 23) Haller, J. Ovulationshemmung durch Hormone
Thieme Verlag Stuttgart, 1972
- 24) Helbing, W. Die Reaktion des Cervixsekretes
in: Geburtsh. und Frauenheilk. 4, S.581, 1958
- 26) Holtz, W. Veränderungen des Scheiden-pH, der rectal und vaginal gemessenen Körpertemperatur und des Scheidenepithels in Abhängigkeit vom Sexualcyklus beim Göttinger Zwergschwein
in: Zbl.Veterinaermed.(A) 15,S.329,1968

- 27) Jones, I.C. u. Ball, J. Ovarian pituitary relationship
in: The ovary Bd.1, hrsg.von Zuckermann,
S.Academic Press, New York, 1962
- 28) Karnaky, K.J. A low pH powder for the prevention of
urethritis, skenitis, cystitis, vaginitis
and cervical ulcers and for destroying
cervical ulcers
in: Clin.Med. 70, S.97, 1963
- 29) ders. A new low pH preparation for treatment
of vaginitis and cervicitis
in: Obstet.Gynaec. (NY) 17, S.472, 1961
- 30) Kessler, R., Schroeder, R. u. Hinrichs, R. Uterus und Scheide als Quelle des
genitalis
in: Archiv f. Gynaek. 128, S.129, 1926
- 31) Knörr-Beller-Lauritzen Lehrbuch der Gynaekologie
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg,
New York, 1972
- 32) Leevin, R.J. The effects of hormones and the oestrus
cycles on the transvaginal potential
differences
in: J.Physiol.(London) 194, S.94, 1968
- 33) ders. The isolated everted vagina - a prepara-
tion for studying vaginal bioelectric
phenomena in vitro
in: Life science 6, S.1871 (I), 1967
- 34) Lipkow, J. Der Sexualcyklus und die Wasserstoff-
ionenkonzentration in der Scheide der
weißen Maus
in: U. verglei. Physiol.40, S.593, 1958
- 35) Liu, W. Correlation between vaginal cytology
and endometrial histology
in: Amer.Obstet.Gynec. 80, S.321, 1960
- 36) Long, J.A. u. Evans, H.M. The oestrus cycle in the rat and its
associated phenomena
in: Mem.Univ.Calif. 6, S.1ff, 1922
- 37) Markee, J.E., Everett, J.W. u. Sawyer, Ch.W. Recent Progr.Hormone Res. 7,
S.139, 1952
- 38) Menge-Krönig Bakteriologie des weiblichen Genital-
traktes
Leipzig 1892
- 39) Müller, D. The pH-value of the cervix and vagina
in its relationship to ovarian function
and conception
in: Z. Geburts.Gynaek. 155, S.272, 1960

- 40) Narik, G. Stabilisierung der physiologischen pH-Werte des Vaginalsekretes als Prophylaxe und Therapie entzündlicher Scheidenerkrankungen
in: Wiener med.Wochenschrift 115, S.879, 1965
- 41) Nocke, W. u. Neue Erkenntnisse über die endokrine Physiologie des menstruellen Cyklus
Leyendecker, G. in: Der Gynaekologe Bd. 5, Heft 1, S. 39 - 72, 1972
- 42) Parsons, L.E., Abdominovaginal electric potentials
Macmillan, J.O.u. in the menstrual cycle
Whittaker, J.O. in: Annals N.York Acad.Science 83, S.237, 1959
- 43) Peri Über die chem. Reaktion des Vaginalsekretes
in: Arch.di.ost.e.ginec Heft I, Ref.in Zbl. Gynaec. 19, S.928, 1895
- 44) Rakoff, A.E. The biologic characteristics of the normal vagina
in: Am.J.Obstet.Gynec. 47, S.467, 1944
- 45) Ryan, K.J. Steroid metabolism in the human ovary
in: Advances in Obstet.Gynec, Baltimore 1967
- 46) Rapoport, S.M. Medizinische Biochemie
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1966
- 47) Riley, G.M., Use of serial vaginal smear in detecting
Dontas, E. u. the time of ovulation
Gill, B. in: Fert. and Steril. 6, S.86, 1955
- 48) Saghir, A.M. Studies in the problem of vaginal fluor
with regard to bacteriology, cytology
and vaginal acidity conditions during
directed multiphasic treatment
in: Zbl.Gynaec. 89, S.746, 1967
- 49) Spitzbart, H. The changes in the pH-level of the
vagina in infections with Trichomonas
vaginalis and Candida
in: Zbl.Gynaec. 88, S.1680, 1966
- 50) ders. Die Inkonstanz des Scheiden-pH
in: Gynaecologia (Basel) 162, S.139, 1966
- 51) ders. The fluctuation of the vaginal pH-value
in streptococcal infections
in: Z.Geburtsh.Gynaek.166, S.317, 1967

- 52) Schilling, E. Diagnosis of oestrus and ovulation in cows by pH-measurements intra vaginam and by apparent viscosity of vaginal mucus
in: J. Reprod.Fert. 15, S.307, 1968
- 53) Schmidt, H., Einfluß von Cyklus und exogener Hormon-
Noack, J. u. zufuhr auf den Stoffwechsel des Ratten-
Walther, H. uterus
in: Acta andocrinologica 56/167, S.231, 1967
- 54) Schmidt, H. u. Cycle dependent activity of proteolytic
Ammon, R. enzymes in the vaginal secretion of
the rat
in: Arzneimittelforschung 12, S.663, 1962
- 55) Schröder, R., Uterus und Scheide als Quelle des
Kessler, R. u. Fluor genitalis
Hinrichs, R. in: Archiv. f. Gynaek. 128, S.129, 1926
- 56) Schultheiss, H. Beiträge zur Biologie der Scheide
I. Untersuchungen über das Verhalten
von Scheidenflora und Chemismus außer-
halb der Schwangerschaft und deren Ab-
hängigkeit von der Ovarialfunktion
in: A.f. Gynaek. 136, S.66, 1929
- 57) Schulze, W., Atmung, Puls und Temperatur des Schweines
Nobis, U. u. in: Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 78,
Rundfeldt, H. S.450, 1965
- 58) Schwabe, K. pH-Meßtechnik
Theo Steinkopf, Dresden 1963
- 59) Starck, D. Embryologie
Thieme Verlag, Stuttgart, 1965
- 60) Steinbach, G. Brunstdiagnose beim Schwein durch
Scheidenabstriche
Dissertation München 1951
- 61) Steinbach, J. Funktionale und morphologische Unter-
suchung zur Brunstsynchronisierung
weiblicher Schweine mit gestagenen
Steroiden
Dissertation Göttingen 1966
- 62) Stockard, C.R., The existence of a typical oestrus cycle
Papanicolaou, in the guinea pig with a study of its
G.N. histological and physiological changes
in: Am.J.Anat. 37, S.417, 1917
- 63) Talwaker, P.K., In vitro inhibition of pituitary pro-
Ratner, A. u. lactation synthesis and release by
Meites, I. hypothalamic extract
in: Amer.J.Physiol.205, S.213, 1963

- 64) Täubrich, F. pH-Werte der Vagina des gesunden Rindes und ihre Beziehung zum Bakteriengehalt, Sexualcyklus und Alter der Tiere
in: Zuchthyg. Fortpflanzstör. Besam. Haustiere 3, S.78, 1959
- 65) Thrasher, Clark, Clarke Changes in the vaginal epithelial cell cycle in relation to the events of the estrus-cycle; University of Colorado
in: Exp.Cell.Res. (45/1), 1967
- 66) Unterberger, F. Kirsch, W. Berichte über Versuche zur Beeinflussung des Geschlechtsverhältnisses beim Kaninchen
in: Monatsschrift für Geburtshilfe u. Gyn. Band CI , Heft 1/2
- 67) Unterberger, F. Geschlechtsbestimmung u. Wasserstoffkonzentration
in: Dt.med.Wochenschrift I, 729 (1932)
- 68) Vasterling Säureschwankungen und Bakteriologie des Scheidensekretes
in: Archiv Gynaek. 195, S.44-46, 1960
- 69) Wessel, M. Untersuchungen zum Genitalcyclus der Hausmaus
in: Dissertation 1965
- 70) Zuck, T.T. Duncan, D.R.L. The time of ovulation in the human female as determined by the measurement of the hydrogen ion concentration of vaginal secretion
in: Am.J.Obstet.Gynec. 38, S.310-313, 1939
- 71) Zweifel, P. Der Scheideninhalt Schwangerer, secretio vaginalis gravidarum, chemisch untersucht
in : Arch.Gynaek. 86, S.564, 1908

L e b e n s l a u f

Am 11. November 1946 wurde ich als Tochter des Diplom-Ingenieurs Heinz Gölles und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Granitschek, in Graz/Osterreich, geboren.

Dort besuchte ich von Herbst 1952 bis Herbst 1953 die Volksschule. Ein Umzug unserer Familie brachte uns nach Essen/Ruhr, wo ich bis Frühjahr 1956 die Volksschule und anschließend bis Frühjahr 1958 das Gymnasium besuchte. Dann übersiedelten wir nach Frankfurt am Main. Hier absolvierte ich das Gymnasium bis zum Abitur im Frühjahr 1965. Zu dieser Zeit erhielt unsere Familie die deutsche Staatsbürgerschaft. In Frankfurt immatrikulierte ich mich zum Sommersemester 1965 an der Medizinischen Fakultät der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Dort legte ich nach dem Wintersemester 1967/1968 das Physikum ab und studierte dann für ein Semester (SS 1968) an der Georg-August-Universität in Göttingen. Zum Wintersemester 1968/1969 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität in Marburg, wo ich nach dem Wintersemester 1970/1971 das medizinische Staatsexamen abgelegt habe.

Im Oktober 1972 beendet ich meine Medizinalassistenzeit und erhielt zum 1.11.1972 die Bestallung als Ärztin. Seit April 1973 befinde ich mich als Assistenzärztin in der Facharztausbildung.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren
Professor und Dozenten

in Frankfurt:

Czerny, Danzer, Egle, Frick, Greven, Hahnke, Heinz,
Lindauer, Müller, Müser, Ried, Róka, Rosenstock, Royen,
Starck, Schmidt-Neuroth, Schneider, Schröder, Seubert,
Vossius, Wetzler, Wieland, Zahn.

in Göttingen:

Boehme, Bushe, Emrich, Friedberg, Frischkorn, Fuchs,
Heimburg, Hellner, Herlyn, Hunstein, Kattermann, Koch-
siek, Koncz, Lendle, Linzbach, Sickinger, Sinapius,
Thofern, Truss, Wenker.

in Marburg:

Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Dölle, Du Mesnil,
Exner, Hamelmann, Hardewig, Heuser, Hildebrandt, Horst,
Jakob, Koransky, Korb, Linneweh, Mann, Martini, Pots,
Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schirren, Schleyer, Schmid,
Schmitz-Moormann, Seidel, Siegert, Straub, Strohmeyer,
Voss.

